NursRxiv
DOI：10. 12209/issn2708-3845. 20230526001

中医药防治抗肿瘤药物所致手足综合征效果的Meta分析

周巧丽，周樊华
（华中科技大学同济医学院附属协和医院，湖北武汉 430022）

摘要：目的 系统评价中医药防治抗肿瘤药物所致手足综合征的疗效。**方法** 检索Pub Med、The Cochrane Library、中国知网（CNKI）、维普中文科技期刊数据库（VIP）、万方数据（WANFANG DATA），纳入符合标准的随机对照试验（RCTs）。由2名评价员使用Jadad量表对纳入文献进行文献质量评价，采用Revman5. 4. 1软件进行Meta分析。**结果** 共纳入18篇RCTs，1 236例患者，其中治疗组626例，对照组610例。所纳入文献的质量评分为1～3分。Meta分析结果显示，应用中药口服[OR=0. 33，95%CI(0. 18，0. 61)，P=0. 000 5]及中医药外用[OR=0. 28，95%CI(0. 22，0. 37)，P<0. 000 01]防治抗肿瘤药物所致手足综合征在临床疗效均优于对照组，差异均有统计学意义。总体而言，中医药[OR=0. 29，95%CI(0. 23，0. 37)，P<0. 000 01]防治抗肿瘤药物所致手足综合征在临床疗效均优于对照组，差异均有统计学意义。**结论** 中医药在预防抗肿瘤药物所致手足综合征的发生率优于西医常规治疗和安慰剂治疗。但本研究纳入的文献较少且质量不高，影响了结果的论证强度。

关键词：手足综合征；中医药；中西医结合；Meta分析

Meta analysis of the effectiveness of traditional Chinese medicine in preventing and treating hand foot syndrome caused by anti-tumor drugs

ZHOU Qiaoli，ZHOU Fanhua
（*Huazhong University of Science and Technology Tongji Medical College Affiliated Union Hospital*，*Wuhan*，*Hubei* 430022）

ABSTRACT：Objective To systematically evaluate the efficacy of traditional Chinese medicine in preventing and treating hand foot syndrome caused by anti-tumor drugs. **Method** PubMed，The Cochrane Library，CNKI，VIP，and WANFANG DATA were searched and included in randomized controlled trials（RCTs）that met the criteria. Two evaluators used the Jadad scale to evaluate the quality of the included literature，and meta-analysis was conducted using Revman 5. 4. 1 software. A total of 18 RCTs were included，with 1 236 patients，including 626 in the treatment group and 610 in the control group. The quality score of the included literature is 1-3 points. The meta-analysis results showed that both oral administration of traditional Chinese medicine（OR=0. 33，95% CI（0. 18，0. 61），P=0. 000 5）and external use of traditional Chinese medicine（OR=0. 28，95% CI（0. 22，0. 37），P<0. 000 01 The clinical efficacy of preventing and treating hand and foot syndrome caused by anti-tumor drugs was better than that of the control group，and the differences were statistically significant. Overall，traditional Chinese medicine [OR= 0. 29，95% CI（0. 23，0. 37），P<0. 000 01 The clinical efficacy of preventing and treating hand and foot syndrome caused by anti-tumor drugs was better than that of the control group，and the differences were statistically significant. **Conclusion** Traditional Chinese medicine has a better incidence of preventing hand foot syndrome caused by anti-tumor drugs than conventional West-

通信作者：周樊华，E-mail：13517108889@126. com

ern medicine and placebo treatment. However, the limited and low-quality literature included in this study has affected the strength of the results.

KEY WORDS: Hand and foot syndrome; Traditional Chinese Medicine; Integrated Traditional Chinese and Western Medicine; Meta analysis

手足综合征(Hand-foot Syndrome, HFS)是临床抗肿瘤治疗过程中常见的并发症,其主要临床症状表现为手脚的麻木、感觉异常及疼痛,症状严重者手脚可出现脱屑、皲裂和硬性水泡等[1]。目前临床使用的抗肿瘤药物,包括氟尿嘧啶类(5-氟尿嘧啶、卡培他滨、替吉奥)、多柔比星脂质体、阿糖胞苷及多西他赛和靶向药物-酪氨酸激酶抑制剂类等均可以导致HFS[2]。抗肿瘤过程中出现HFS,特别是重度的HFS,不仅严重影响肿瘤患者的生活质量,而且影响患者使用抗肿瘤药物的使用而影响其抗肿瘤的疗效。因此,积极防治抗肿瘤过程中出现HFS具有重要的临床意义。目前西医防治HFS主要为对症支持治疗、口服或外用维生素B6及口服COX-2抑制剂等。近些年来,中医药外治及中药内治调理在临床上预防及治疗抗肿瘤过程中出现的HFS均取得良好的临床疗效。本研究对中医外治及中药口服调理在防治抗肿瘤药物所致的HFS的临床研究进行系统评价,以期能为中医药防治抗肿瘤过程中出现HFS提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型:随机对照试验(RCTs),对试验过程中是否采用盲法不加限制。

1.1.2 研究对象:经病理学确诊为恶性肿瘤,并使用可能导致HFS的化疗或靶向等抗肿瘤药物治疗。

1.1.3 干预措施:治疗组在给予化疗或靶向抗肿瘤治疗的同时给予中医干预治疗,其中包括口服中药,中医药外用等为主的治疗。对照组给予化疗或靶向抗肿瘤治疗的同时给予常规预防手足综合征的治疗。

1.1.4 HFS分级标准:采用美国国立癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)分级标准[3]及加拿大国立癌症研究院(CTG)的常见毒性反应标准[4]和WHO手足综合征分级标准[5]。

1.1.5 结局指标:HFS发生率。未出现HFS:使用抗肿瘤药物过程中无HFS相关手足症状,能正常工作、生活;出现HFS:使用抗肿瘤药物过程中出现I度及以上程度的HFS相关手足症状。部分文献中将HFS分级,并统计实验组与对照组中各级HFS发生例数,但本研究分析并未分开统计各级HFS发生的例数,将发生各级HFS的病例数合并。部分文献中将实验组中干预的中药分为不同浓度亚组,或者将对照组西医常规干预分亚组统计,但本研究将相应组别不同亚组的数据合并统计分析。

1.2 文献排除标准

1)重复发表的文献;2)动物实验、个案报道、综述等文献;3)不耐受中药使用; 4)甲沟炎等其他皮肤疾病; 5)已停止抗肿瘤治疗。

1.3 文献检索

计算机检索PubMed、The Cochrane Library、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据(WANFANG DATA)。检索关键词为手足综合征、hand—foot syndrome、HFS、中医、中药、中医药、中西医结合、TCM、随机对照、随机、RCT等。为避免漏检,手工检索相关文献并查阅所得文献的参考文献索引。检索时间为自建库至2022年6月。

1.4 文献筛选、资料提取及质量评价

由2位研究者分别按照纳入标准和排除标准筛选文献,对有分歧的文献由第三位研究者决定是否纳入。资料的提取及录入采用双人交叉核对录入方式进行,同时对纳入文献按照Jadad评分法[6]。评价文献质量,评价项目包括随机分配方法、是否采用盲法、基线可比性、是否对退出及失访患者进行论述。

1.5 统计学方法

采用Revman5.4.1软件对纳入的文献进行Meta分析。对二分类变量采用比值比(OR)和95%可信区间(CI)作为效应分析的统计量。所纳入研究的异质性大小用c2检验(检验标准为α=0.1)结I2定量判断。各研究间异质性较小时采用固定效应模型进行Meta分析。各研究间异质性较大时则需要进一步分析异质性来源,排除明显的临床异质性影响后采用随机效应模型进行分

析。当合并文献超过10篇时,采用漏斗图检验是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

该分析研究共检索到文献390篇,经过逐层筛选后,最终纳入18项RCTs[5,7-23]。共1 236例患者,其中治疗组626例,对照组610例。均为中文文献,研究地点均位于中国大陆地区。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价

纳入的18篇文献中,Jadad量表评分为3分者4篇[10,18-19,21],2分2篇[9,14],1分12篇[5,7-8,10-13,15-16,20,22-23]。有4篇文献[9,14,17-19]采用随机数字表法,评分为2分;1篇[21]采用掷币法,评分为2分;12篇[5,7-8,10-13,15-16,20,22-23]仅提及"随机",评分为1分。只有1篇[16]描述了实施盲法,但为单盲,评分为0分。4篇[17-19,21]提到脱落及脱落原因描述,评分为1分,具体见表1.

表1 纳入文献的基本特征及方法学质量评价

纳入研究	病例数	干预措施		Jadad
	治疗组/对照组	治疗组	对照组	评分
张若燕2007	29/24	口服黄芪桂枝五物汤加味	常规治疗	1
范先基2008	23/20	口服补阳还五汤加味	常规治疗	1
梁隽婷2013	25/25	口服益气养阴活血方	常规治疗	2
毕炜2011	30/30	口服黄芪生脉散合四物汤加味	常规治疗	1
应海锋2014	60/30	五味宣痹汤外洗	常规治疗	1
蔡鹄2015	50/50	中药熏洗	常规治疗	1
陆宁2015	24/24	艾红煎外用洗/浸手足	温水洗/浸手足	1
陈州华2016	29/27	手足浸泡方	维生素B6口服	1
钟美华2016	40/40	中药湿敷	常规治疗	2
周胜涟2016	50/67	芪归通络汤浸泡	聚维酮碘浸泡或口服维生素B6片或无干预	1
李志丹2019	25/25	黄芪桂枝五物汤加味浸洗	常规方法预防	1
韦炜2021	30/30	督脉灸联合中药泡洗治疗	口服维生素B6片	3
陈伟2011	32/28	口服大剂量VitB6联合中药泡脚	口服大剂量VitB6	3
周映伽2019	40/40	外用加减桂枝汤	外用维生素B6软膏	3
黄琳2014	26/24	加味黄芪桂枝汤熏洗	常规治疗	1
郭俊华2015	23/23	自拟定痛逐瘀汤浸泡	常规治疗	3
徐玲2020	72/85	中药浸泡	口服维生素B6	1
邬伟2018	18/18	口服维生素B6加四妙勇安汤熏洗手足	口服维生素B6	1

2.3 Meta分析结果

2.3.1 抗肿瘤过程中HFS发生率分析 本研究按照中医药干预途径的不同进行了亚组分析,其中4篇文献实验组为中药口服干预,研究分析共纳入206例患者。各研究间无明显异质性(P=0.93,I^2=0%),故采用固定效应模型对各研究行加权定量合并。Meta分析结果显示:在中药口服亚组中,治疗组的HFS发生率显著低于对照组[OR=0.33,95%CI(0.18,0.61),P=0.000 5],表明中药口服预防抗肿瘤药物所致HFS的临床疗效优于安慰剂及西医常规对症治疗。

14篇文献为中医药外用干预,研究分析共纳入1 030例患者。各研究间无明显异质性(P=0.84,I^2=0%),故采用固定效应模型对各研究行加权定量合并。Meta分析结果显示:在中药口服亚组中,治疗组的HFS发生率显著低于对照组[OR=0.28,95%CI(0.22,0.37),P<0.000 01],表明中医外用预防抗肿瘤药物所致HFS的临床疗效优于安慰剂及西医常规对症治疗。(见图1)

总体而言,Meta分析结果显示:中医药防治抗肿瘤所致HFS的治疗组HFS发生率显著低于对照组[OR=0.29,95%CI(0.23,0.37),P<0.000 01],表明中医药预防抗肿瘤药物所致HFS的临床疗效优于安慰剂及西医常规对症治疗。

2.3.2 发表偏倚 对18例研究进行漏斗图分析以评价有无发表偏倚,结果显示,漏斗图基本对称,提示本研究纳入文献发表偏倚小,结果较为可靠。(见图2)

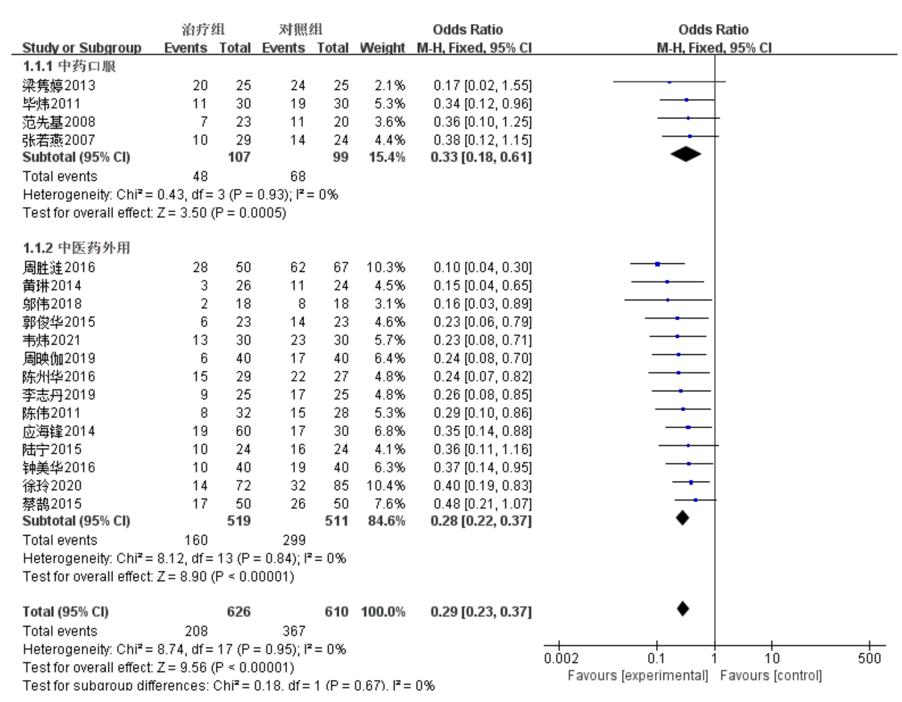


图1　HFS发生率的Meta分析结果

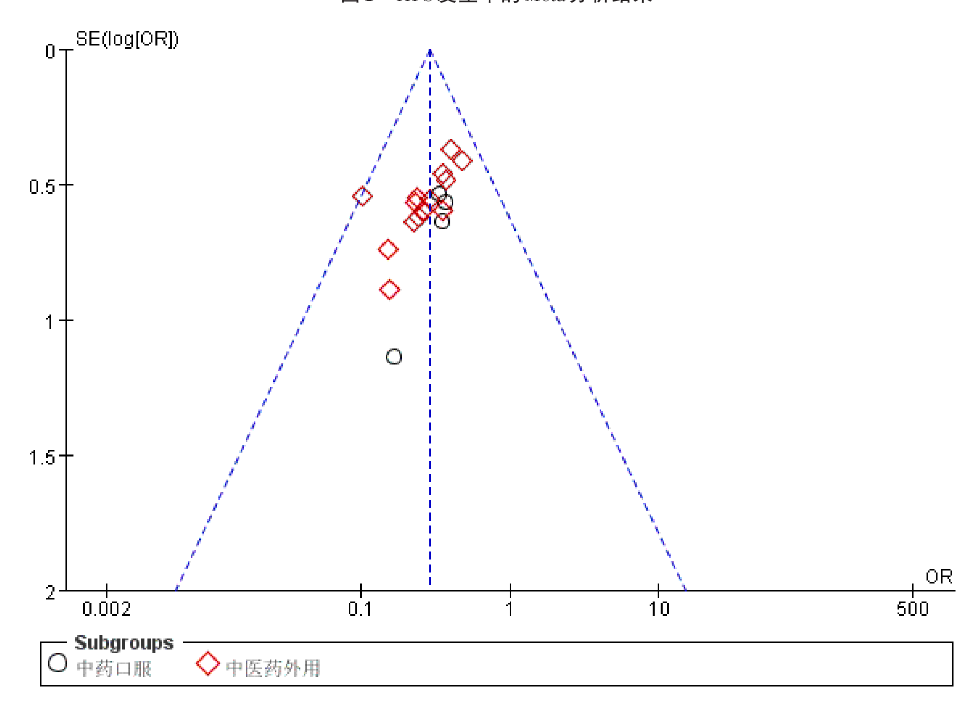


图2　HFS发生率的漏斗图

3　讨论

目前研究表明HFS的病理表现主要为基底角质细胞空泡变性、手足部皮肤血管周围淋巴细胞浸润及皮肤角质细胞凋亡和皮肤水肿。HFS的发病机制目前尚未完全明确,研究发现HFS可能与抗肿瘤药物导致的手足血管炎性反应密切相关,也与抗肿瘤药物代谢药物在手足皮肤蓄积有关,另外手足面临的机械压力(如日常生活劳动、行走等)对局部皮肤小血管产生损伤也是化疗过程中导致HFS发生可能的机制[24]。目前多种抗肿瘤药物在使用的过程中可出现HFS的症状,有些抗肿瘤药物如卡培他滨类药物使用后HFS的发生率较高。部分患者因难以忍受HFS的症状而放弃后续抗肿瘤治疗,这严重影响了患者的抗肿瘤治疗。因此,防治化疗过程中可能出现的HFS具有重要的临床意义。

目前西医防治抗肿瘤过程中的HFS多使用对症治疗、口服或外用维生素及使用COX-2抑制剂口服治疗，这些防治措施均具有一定局限性。例如用于防治HFS的COX-2抑制剂塞来昔布存在心血管和胃肠道风险，临床使用需要评估患者的心脏功能及胃肠道功能[25]。维生素E长期服用可引起恶心、呕吐等不良反应等。因此探索新的有效的防治抗肿瘤过程中出现HFS的药物及方法具有重要的意义。

HFS在中医文献中并无相应记载，但根据其临床表现可归属于“痹证”“毒疮”范畴。《素问·五脏生成篇》有记载“血凝于肤者，为痹”。本病病位在手足，病性本虚标实，病机为经络瘀阻。肿瘤患者脏腑气血阴阳失调，正气已虚，不耐攻伐，考虑抗肿瘤药物均为有毒之品，药毒损伤气血，客于经络，发而为病。目前中医多认为HFS的临床主要分为阳虚血瘀证、热毒蕴结证和血虚风燥证三个证型[26]。根据患者的临床表现，分辨不同的证型，给予相应的中药内治及中医外治均取得不错的疗效。

本研究主要分析中药内服及中医外治在防治肿瘤病人抗肿瘤过程中出现HFS的疗效。本Meta分析显示无论中药内服还是中医外治均能有效的防治抗肿瘤过程中HFS的发生。与西医常规防治措施相比，中医干预可显著降低抗肿瘤过程中HFS的发生。并且中医干预可以降低发生HFS是手足的疼痛评分。由此表明中医在防治抗肿瘤过程中HFS发生具有重要的临床价值。

本次Meta分析研究仍然具有一定的不足之处：1)研究纳入的文献数量较少，其中具有疼痛评分指标的文献更少，具有一定的发表偏移；2)纳入的文献质量较低，所有文献的Jadad评分均小于5分，多数文献为阐述随机分组的方法。因中药制剂与西医常规防治措施具有明显的差别，难以做到双盲。研究过程中多数文献为提及研究过程中病例的退出及遗失及相关原因。期待今后能有试验设计合理的多中心、大样本随机双盲对照研究，从而为中医药防治抗肿瘤过程中出现HFS的疗效提供更有力的证据。

参考文献

[1] KWAKMAN JJM, ELSHOT YS, PUNT CJA, et al. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome [J]. Oncol Rev, 2020, 14(1):442.

[2] ChenJ. X., WangZ., How to conduct integrated pharmaceutical care for patients with hand-foot syndrome associated with chemotherapeutic agents and targeted drugs, Journal of Oncology Pharmacy Practice 27 (2021) 919-929 10781552211009291. 10.1177/10781552211009291.

[3] DEGEN A, ALTER M, SCHENCK F, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy-classification and management[J]. JDDG, 2010,8(9):652-661.

[4] ABUSHULLAIH S, SAAD ED, MUNSELL M, et al. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience [J]. Cancer Investig, 2002,20(1):3-10.

[5] 蔡鹄，刘洁. 中药熏洗预防卡培他滨所致手足综合征临床研究[J]. 实用中医药杂志，2015,31(12):1166-1167.

[6] ChenP., HuangL., MaY., ZhangD., ZhangX., ZhouJ., RuanA., WangQ., Intra-articular platelet-rich plasma injection for knee osteoarthritis: a summary of meta-analyses, J Orthop Surg Res 14 (2019) 385. 10.1186/s13018-019-1363-y.

[7] 张若燕，李利亚，冉清临. 加味黄芪桂枝五物汤防治希罗达相关性手足综合征的临床观察[J]. 辽宁中医杂志，2007,34(6):783-784.

[8] 范先基，冯献斌，宁雪坚，等. 补阳还五汤防治希罗达相关性手足综合征的临床观察[J]. 华夏医学，2008,21(4):667-668.

[9] 梁隽婷，姜梅，李松，等. 益气养阴活血方治疗卡培他滨相关性手足综合征的疗效观察[J]. 现代实用医学，2013,25(8):917-918.

[10] 毕炜. 黄芪生脉散合四物汤加味防治希罗达相关性手足综合征30例临床观察[J]. 中医药导报，2011,17(4):22-23.

[11] 应海峰，郭元彪，郑岚，等. 五味宣痹汤早期干预防治卡培他滨所致手足综合征的临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报，2014,16(10):108-110.

[12] 陆宁，施航，董晶，史国军，叶兴涛，艾红煎预防晚期乳腺癌卡培他滨化疗所致手足综合征临床观察，浙江中医杂志 50 2015 519.

[13] 陈州华，周胜涟，徐婺，等. 手足浸泡方防治卡培他滨相关性手足综合征的临床观察[J]. 中国中医药科技，2016,23(3):329-330.

[14] 钟美华，叶思华，穆蕾蕾. 中药湿敷预防结直肠癌患者化疗致手足综合征的效果观察[J]. 中国医药科学，2016,6(22):106-108.

[15] 周胜涟,陈州华,徐娄,等. 芪归通络汤防治化疗后手足综合征的临床研究[J]. 湖南中医杂志,2016,32(9):11-14.
[16] 李志丹,童康尔,朱伟伟. 中药浸洗防治卡培他滨相关性手足综合征疗效观察[J]. 中医药学报,2019,47(6):94-97.
[17] 韦炜,黄波,黎志远,等. 督脉灸联合中药泡洗对卡培他滨相关性手足综合征的防治作用[J]. 河北中医,2021,43(3):423-425,429.
[18] 陈伟. VitB6联合中药泡洗治疗卡培他滨所致手足综合征[J]. 肿瘤防治研究,2011,38(2):218,227.
[19] 周映伽,沈红梅,黄杰,等. 加减桂枝汤防治卡培他滨相关性手足综合征的临床研究[J]. 重庆医学,2019,48(15):2566-2568,2572.
[20] 黄琳,李彬,胡作为. 加味黄芪桂枝五物汤熏洗防治希罗达相关性手足综合征的疗效观察[J]. 中西医结合研究,2014,6(1):26-28.
[21] 郭俊华,黄挺,张志娣,等. 益气通络中药浸泡疗法预防化疗患者手足综合征临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志,2015,25(6):567-568.
[22] 徐玲,李华芬,汪建林,等. 中药浸泡防治阿帕替尼致手足综合征的效果观察[J]. 中西医结合护理(中英文),2020,6(7):65-68.
[23] 邬伟,褚斌斌,梁琳春,等. 中药熏洗联合维生素 B_6 防治阿帕替尼所致手足综合征的临床观察[J]. 现代实用医学,2019,31(2):206-207,216.
[24] 朱孝娟,贾程辉,李杰. 抗肿瘤药物引起手足综合征机制及中西医结合治疗进展[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(2):434-438.
[25] 黄玉,王绍霞. 恶性肿瘤化疗所致手足综合征国内外研究进展[J]. 中医临床研究,2018,10(3):86-89.
[26] 贾立群,贾英杰,陈冬梅,等. 手足综合征中医辨证分型及治法方药专家共识[J]. 中医杂志,2022,63(6):595-600.